



Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO BIOMARCADOR ASOCIADO A LA  
PRESENCIA DE SEPSIS EN ADULTOS CON RESPUESTA INFLAMATORIA  
SISTÉMICA INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE  
QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE DE 2018 Y  
SEPTIEMBRE DE 2023.**

Autores: Ruales Dávila Patricio Renan.

Paredes Peralta Fernando Andres.

Director de tesis: Dr. Gabriel Ricardo García Montalvo.

Director metodológico: Dr. Álvaro Daniel Villacrés López

QUITO, 2024

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Patricio Renan Ruales Dávila, con C.I. 1104891419, autor del trabajo de titulación: "VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO BIOMARCADOR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE SEPSIS EN ADULTOS CON RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE DE 2018 Y SEPTIEMBRE DE 2023", previa a la obtención del grado académico de ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA, en la Facultad de Ciencias de la Salud.

Declaro:

1. Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido analizadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.
3. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Quito, 18 Junio del 2024

Patricio Renan Ruales Dávila

C.I. 1104891419

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Paredes Peralta Fernando Andres, con C.I. 0603597287, autor del trabajo de titulación: "VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO BIOMARCADOR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE SEPSIS EN ADULTOS CON RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE DE 2018 Y SEPTIEMBRE DE 2023", previa a la obtención del grado académico de ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA, en la Facultad de Ciencias de la Salud.

Declaro:

1. Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido analizadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.
3. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Quito, 18 de Junio del 2024

Paredes Peralta Fernando Andres

0603597287



Quito, 18 de Junio del 2024

#### AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

En mi calidad de Director de la Tesis del estudiante, Sr. Dr. Patricio Renan Ruales Dávila, titulada "VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO BIOMARCADOR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE SEPSIS EN ADULTOS CON RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE DE 2018 Y SEPTIEMBRE DE 2023", certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo a las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y por la Facultad de Ciencias de la Salud.

Atentamente, Dr. Gabriel Ricardo García Montalvo.

Quito, 18 de Junio del 2024

#### AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

En mi calidad de Director de la Tesis del estudiante, Sr. Dr. Paredes Peralta Fernando Andres, titulada "VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO BIOMARCADOR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE SEPSIS EN ADULTOS CON RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE DE 2018 Y SEPTIEMBRE DE 2023", certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo a las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y por la Facultad de Ciencias de la Salud.

Atentamente, Dr. Gabriel Ricardo García Montalvo.

## DEDICATORIA

*Dedicado sobre todo a mis padres quienes han sido un aporte fundamental en este largo trayecto, sin ellos nada de esto hubiera sido posible, gracias por sus enseñanzas, sus consejos y su invaluable apoyo durante toda mi vida, también dedicado a mi novia quien ha estado conmigo siendo mi aliento durante estos largos años creyendo en mí en todo momento, este triunfo es para ellos.*

*Patricio R. Ruales Dávila*

*Con sentimientos de profundo agradecimiento dedico este trabajo a mi familia, mis Padres Fernando e Irina que me han apoyado desde los inicios de la carrera en todo momento, mis hermanos que son mi motor para seguir adelante, que el fruto del trabajo duro sea por el bienestar de ustedes.*

*Fernando A. Paredes Peralta*

## **AGRADECIMIENTO**

*Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos quienes hicieron posible este estudio, el orden no expresa prioridad, al Dr Gabriel Garcia por ser parte de este estudio desde sus inicios, gracias por la paciencia, su tiempo y apoyo, al Dr Alvaro Villacres gracias por la orientación metodológica, a nuestro docentes que han participado activamente en nuestra formación, siempre estarán en nuestra mente, y son recordados con respeto y admiración, al personal Administrativo que con mucha paciencia a atendido nuestros requerimientos, a la Universidad Católica del Ecuador por dejarnos formar parte de ustedes por 4 años, fue una carrera dura, con grandes dificultades en el camino, como no mencionar el formarnos en medio de una Pandemia, todas las cosas pasan por algo, pero al final se logró, dejamos para el final el agradecimiento y cariño para nuestras familias, gracias de verdad por el apoyo, son la base de todo.*

*Dr. Paredes Fernando / Dr. Ruales Patricio*

## ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO TEÓRICO	8
2.1.	Sepsis o respuesta inflamatoria sistémica	8
2.2.	Predictores e indicadores de pronóstico en sepsis	10
2.2.1.	Lactato	10
2.2.2.	Procalcitonina (PCT)	11
2.2.3.	Proteína C Reactiva (PCR)	12
2.2.4.	PCR/albúmina	13
2.2.5.	Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)	15
2.2.6.	Relación plaquetas/linfocitos (PLR)	16
2.2.7.	MPV/plaquetas	17
2.3.	MPV	18
3.	METODOLOGÍA	27
3.1.	Justificación	27
3.2.	Planteamiento del problema	28
3.3.	Objetivos	31
3.3.1.	Objetivo general	31
3.3.2.	Objetivos específicos	31
3.4.	Operacionalización de variables	33
3.5.	Población y muestra	34
3.5.1.	Población	34
3.5.2.	Muestra	34
3.5.3.	Tipo de muestreo	34
3.6.	Tipo de estudio	34
3.7.	Criterios de selección	34
3.7.1.	Criterios de inclusión	34
3.7.2.	Criterios de exclusión	35
3.8.	Recolección de datos	36
3.8.1.	Procedimientos de recolección de información	36
3.8.2.	Procedimientos de diagnóstico e intervención	36
3.9.	Plan de análisis de datos	37
3.9.1.	Estadística descriptiva	37
3.9.2.	Análisis bivariado	37
3.10.	Aspectos bioéticos	38
4.	RESULTADOS	39
4.1.	Estadística descriptiva	39
4.2.	Características demográficas generales	39
4.2.1.	Variables cualitativas	39
4.2.2.	Variables cuantitativas	42
4.2.3.	Análisis bivariado	42
5.	DISCUSIÓN	45
6.	CONCLUSIONES	48
7.	RECOMENDACIONES	49
8.	REFERENCIAS	51

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> operacionalización de variables	33
<b>Tabla 2.</b> Género de los pacientes ingresados a UCI	40
<b>Tabla 3.</b> Sitios de infección de los pacientes ingresados a UCI	41
<b>Tabla 4.</b> Resumen de estadísticos puntuales de las variables cuantitativas	42
<b>Tabla 5.</b> Supuestos estadísticos de normalidad e independencia	42
<b>Tabla 6.</b> Pruebas estadísticas para muestras pareadas	43
<b>Tabla 7.</b> Prueba estadística de sensibilidad para muestras pareadas	44

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Distribución de los pacientes ingresados a UCI por género	40
<b>Figura 2.</b> Distribución de los pacientes ingresados a UCI por sitio de infección	41

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**ACTH:** adrenocorticotropa

**AUC:** área bajo la curva

**DAM:** desviación absoluta de la mediana

**DAMP:** patrones moleculares asociados a daños

**DE:** desviación estándar

**EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético

**ERC:** enfermedad renal crónica

**FL:** femtolitros

**FvW:** factor von Willebrand

**GWAS:** estudios de asociación de todo el genoma

**HT:** hipertensión

**IAAS** infecciones asociadas a la atención en salud

**IL:** Interleucinas

**MDR:** multidrogoresistente

**NLR:** Índice neutrófilo linfocito

**OR:** odds ratio

**PAMS:** patrones moleculares asociados a patógenos

**PCT:** procalcitonina

**PheWAS:** estudios de asociación de todo el genoma

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa

**PHT:** prehipertensión

**PLT:** plaquetas

**PUCE:** Pontificia Universidad Católica del Ecuador

**PRR:** receptores de reconocimiento de patrones

**RIQ:** rango intercuartílico

**SIRS:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**SOFA:** sequential organ failure assessment

**TEP:** tromboembolia pulmonar

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**VIH:** virus de inmunodeficiencia humana

**VPM:** volumen plaquetario medio

**VSG:** velocidad de sedimentación globular

**WES:** secuenciación del exoma completo

**WGS:** secuenciación del genoma completo

## RESUMEN

**Título:** Volumen plaquetario medio como biomarcador asociado a la presencia de sepsis en adultos con respuesta inflamatoria sistémica ingresados a la unidad de cuidados intensivos del hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre septiembre de 2018 y septiembre de 2023.

**Introducción:** La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, pero los métodos disponibles para detectarla en su mayoría no tienen la sensibilidad ni la especificidad adecuadas. No obstante, el volumen plaquetario medio (MPV), gracias a la alteración que presenta en sus niveles, podría ser una alternativa válida para la detección.

**Objetivo principal:** Establecer el valor del cambio porcentual del volumen plaquetario medio que está asociado a la presencia de sepsis en adultos con respuesta inflamatoria sistémica ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre septiembre de 2018 y septiembre de 2023.

**Métodos:** El estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico analiza una base de datos anonimizados de hombres y mujeres mayores de 18 años ingresados a la unidad de cuidados intensivos y que desarrollaron sepsis según los criterios de Sepsis-1 (Consenso Americano de Cirujanos de Tórax y de Terapia Intensiva). El proceso consiste en hacer un seguimiento del MPV durante la hospitalización, es decir tomar el resultado de la primera muestra al ingreso a UCI y compararlo con los datos de la muestra más cercana al inicio del tratamiento para sepsis.

**Resultados esperados:** Si la variación del cambio porcentual del volumen plaquetario medio está asociado a la presencia de sepsis, entonces podría usarse como biomarcador en todas las unidades de cuidados intensivos del país gracias a su fácil interpretación y disponibilidad, pudiendo posteriormente extrapolarse a otros servicios.

**Palabras clave:** Sepsis, cambio porcentual, volumen plaquetario medio.

# 1. INTRODUCCIÓN

Durante décadas, una de las principales causas a nivel mundial de la morbimortalidad de los pacientes en servicios de salud son las infecciones. Las IAAS, como también se las conoce, son muy difíciles de diagnosticar y tratar dentro de un periodo de tiempo adecuado, lo que incrementa los costos para la salud pública y además genera complicaciones a corto y largo plazo en los pacientes, sobre todo ante diagnósticos tardíos. De ahí que sea imprescindible ejecutar proyectos de investigación encaminados a la prevención y al descubrimiento de nuevos métodos de diagnóstico para un rápido tratamiento.

Las IAAS se caracterizan por la presencia de gérmenes viables en un líquido o en una cavidad normalmente estéril (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva [SATI], 2015). Surgen en pacientes que están o estuvieron internados o que provenían de otro establecimiento de salud, no necesariamente un hospital, y suelen no haber manifestado clínicamente la infección porque estaba en proceso de incubación. Configuran así el evento adverso más frecuente durante la prestación de atención sanitaria, pero ninguna institución ni país ha desarrollado hasta el momento una solución efectiva (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2018).

Este tipo de infecciones pueden derivar a un cuadro de sepsis: una afectación al sistema inmune del cuerpo que ocasiona daños en los tejidos, shock séptico, síndrome de disfunción multiorgánica y hasta la muerte. Evidentemente, los pacientes con sepsis y patógenos resistentes tienen mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, por ejemplo en 2019 cerca de 4,95

millones de muertes estuvieron asociadas de alguna manera a la resistencia a los antimicrobianos y 1,27 millones de ellas fueron atribuidas directamente a esta resistencia (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024).

A nivel nacional se registraron en 2018 trece eventos relacionados con las IAAS. En contraste con otros países de la región, En Ecuador hay tasas elevadas de neumonía asociada a la ventilación mecánica, -8.40/1000; así mismo, infección del torrente sanguíneo relacionado con el catéter venoso central, -2.40/1000 (componente UCI adulto-pediátrico); además, enterocolitis necrotizante, -1.96/1000 (componente neonatal); también, endometritis posterior al parto vaginal, -0.30/100 (componente obstétrico). Sin duda, es un panorama que representa un gran reto para el Estado, dado que requiere tomar acciones para fortalecer el sistema de salud, así como para prevenir y controlar las infecciones (MSP, 2018).

Ahora bien, la poca capacidad para estratificar correctamente a los pacientes sépticos y con riesgo de infecciones por gérmenes MDR conlleva a una selección inadecuada del tratamiento, sea excesivo o insuficiente. El estudio de Parra y Vásquez (2022) saca a la luz que hasta el 70 % de los pacientes críticamente enfermos del mundo reciben antibióticos en un día determinado, pero cerca de la mitad no tienen fuente de infección confirmada con cultivos. Vale acotar que las unidades de cuidado intensivo (UCI) utilizan en mayor volumen antibióticos de amplio espectro medidos como dosis diarias, definidas por 1000 días-paciente, consumo que es incluso el triple en comparación con los servicios de hospitalización.

En una cohorte multicéntrica considerablemente alta de pacientes críticos bajo tratamiento por sospecha de sepsis, el 13 % tenía probabilidad *post hoc* de no tener infección y para el 30 % era solo posible que desemboquen en ese cuadro. Inclusive, aquellos con una infección poco probable presentaron mayor mortalidad en contraste con quienes ya contaban con una infección definitiva en análisis multivariados (Klein et al., 2015).

Lopansri et al. (2019) analizaron una cohorte multicéntrica de pacientes con infección con cultivo positivo. Aunque en gran medida hubo el consenso de diagnosticar sepsis, la principal discrepancia radicaba durante las infecciones respiratorias. Hay que tomar en cuenta que la sepsis surge cuando hay un cambio de dos o más puntos en el SOFA (evaluación secuencial de falla orgánica, sepsis-related organ failure assessment) en un periodo menor a 24 horas y con la condicionante de infección o a su vez alta sospecha. Estos *scores*, como el SOFA, se calculan fácilmente a partir de exámenes de rutina y pruebas de laboratorio, pero el problema concierne a lo complejo que resulta diagnosticar la infección en una primera instancia (Peri et al., 2021).

En efecto, al parecer tienden a ocurrir distintos diagnósticos cuando la sepsis y los problemas respiratorios van de la mano. A partir de una encuesta entre intensivistas de 104 hospitales estadounidenses, Stevens et al. (2014) hallaron una alta discordancia: algunos médicos diagnosticaron neumonía al 100 % de los casos que tuvieron en sus manos, a diferencia de otro grupo que jamás lo hizo.

En lo que concierne a los medios para el diagnóstico de infección y sepsis sobresalen aquellos cultivos *gold standard*. Sin embargo, tienen pobre

sensibilidad, los resultados toman tiempo en evidenciarse y los leucocitos no gozan de alta sensibilidad ni especificidad en el diagnóstico. Es más, en varios casos ya está demostrado su pobre valor predictivo para diagnosticar bacteriemia en pacientes con sospecha de sepsis y hasta se ha constatado leucocitos con niveles normales en quienes tienen cultivos positivos y con niveles elevados en patologías no infecciosas.

Panorama similar ocurre con el ratio neutrófilo/linfocito, el cual inicialmente constituía un buen parámetro discriminatorio para definir la presencia de infección, pero en realidad se observa elevado en cualquier forma de estrés fisiológico grave. La PCR y la VSG son otros biomarcadores utilizados para el diagnóstico, aunque igualmente presentan baja sensibilidad y especificidad, pues se elevan ante trastornos inflamatorios no infecciosos. Y aunque ciertamente la procalcitonina, un precursor de la calcitonina, es un parámetro adecuado para diferenciar un proceso infeccioso bacteriano de un inflamatorio o fúngico, un resultado negativo no es excluyente determinante de la infección (Duncan et al., 2021).

Un detalle a contemplar en este análisis es que la sepsis también tiene interacción entre el sistema inmunológico y hemostático, y dado que ambos están estrechamente relacionados, los pacientes sépticos suelen presentar un recuento bajo de plaquetas debido a la producción de muchas citoquinas, daño endotelial y supresión de la médula ósea. En pacientes con shock séptico, el aumento del MPV y en menor medida de P-LCR y PDW son indicadores de un pronóstico más desalentador (Budak et al., 2016).

Hay que tener presente que las plaquetas son células pequeñas y anucleadas derivadas de su célula madre, el megacariocito, considerándose fundamentales en la hemostasia y la trombosis. Las plaquetas exploran constantemente el endotelio en busca de daños, por lo que se posicionan de manera adecuada para actuar y son los primeros respondedores en la detección de patógenos invasores. Al activarse, desencadenan y contribuyen a la respuesta inmune del huésped para combatir la infección (Guo y Rondina, 2019).

Al igual que las células inmunes innatas, las plaquetas contienen PRR (receptores de reconocimiento de patrones) que les sirven para reconocer diferentes componentes que tienden al aumento durante la infección. Suelen ser estructuras microbianas expresadas genéricamente, denominadas patrones moleculares, que están asociados a patógenos o componentes derivados del huésped. He ahí el porqué son conocidos como patrones moleculares asociados a daños (DAMP).

Los receptores plaquetarios hemostáticos GP Ib (glicoproteína Ib), GP VI (glicoproteína VI) y  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 también interactúan con bacterias grampositivas y gramnegativas directa o indirectamente al utilizar FvW (factor von Willebrand) o fibrinógeno como proteínas puente. Esta interacción tiene como resultado el reconocimiento de patógenos invasores y desencadena la activación plaquetaria y la liberación de gránulos  $\alpha$ . Entonces, las proteínas antimicrobianas liberadas, como el PF4 (factor plaquetario 4), actúan en primera línea para defender al huésped de los patógenos invasores (Powers, et al., 2015).

Ahora bien, las plaquetas inmaduras y el volumen medio plaquetario, en adelante MPV, son biomarcadores que pueden tomarse en consideración durante un potencial cuadro de sepsis. En efecto, una revisión sistemática reciente determina que el aumento de plaquetas inmaduras circulantes está asociado con sepsis grave y mayor mortalidad, lo que demuestra que su producción es mayor en estos casos (Shannon, 2021).

En la mayor parte de los pacientes, el volumen celular promedio es de 7,2 fL a 11,7 fL (femtolitro) cuando están sanos, con ciertas variaciones dentro del rango normal. Para efectos de medir el volumen de los trombocitos se utiliza la curva de distribución de plaquetas, calculada a través de una transformación logarítmica del volumen plaquetario de la cual se desprende esta curva que genera una media geométrica en sistemas de tecnología de impedancia.

Ahora bien, el MPV se determina en la célula progenitora, o sea el megacariocito de la médula ósea, y está asociado con la producción de citocinas (trombopoyetina, interleucina-6 e interleucina-3) que regulan la ploidía de los megacariocitos, que en conjunto con el número de plaquetas dan como resultado la producción de plaquetas más grandes. Cuando la producción de plaquetas disminuye, las plaquetas jóvenes se tornan más grandes y activas y los niveles de MPV aumentan. Este incremento indica que el diámetro de las plaquetas se amplía y puede utilizarse como marcador de la tasa de producción y activación plaquetaria. Durante este proceso, la forma de las plaquetas cambia de discos bicóncavos a esféricos y ocurre una

formación de pseudópodos pronunciada que conduce a un aumento del MPV durante la activación plaquetaria.

De ahí que el MPV pueda actuar como reactivo de fase aguda de manera negativa o positiva en diferentes condiciones inflamatorias. Por ejemplo, altos valores estarían asociados con una inflamación severa por la presencia de plaquetas grandes en circulación, aunque podrían disminuir en esta misma situación debido al consumo y al secuestro de las plaquetas grandes en los segmentos vasculares de la región inflamatoria. En cambio, un bajo MPV se asocia con inflamación de mínimo grado como artritis reumatoide y ataques de fiebre mediterránea familiar, pero ciertamente puede disminuir y aumentar en trastornos agudos y crónicos, respectivamente.

Sin duda, la identificación de las IAAS configura un entramado sumamente complejo que acarrea costos económicos significativos para el sistema de salud público y privado. Este panorama es razón suficiente para llevar a cabo mayores investigaciones enfocadas en determinar métodos de detección eficientes a fin de brindar un tratamiento oportuno e impedir el avance de la infección. En ese sentido, el presente documento estudia el MPV como método de detección temprana de sepsis en pacientes internados en UCI.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Sepsis o respuesta inflamatoria sistémica

Previo a 1992, la definición de sepsis era confusa y solían utilizarse varios términos; pero en ese año, sobre la base de la revisión de Roger Bone con respecto a las fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron el consenso que definía a la sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. A raíz de ello fue posible unificar criterios, y al cumplirse al menos dos de ellos puede considerarse un potencial cuadro de sepsis:

- Frecuencia cardiaca > 90/min
- Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg
- Leucocitos > 12,000 mm<sup>3</sup>, < 4,000 mm<sup>3</sup>
- Temperatura > 38 °C o < 36 °C (Martín-Ramírez et al., 2014),

A continuación, se profundizan en algunas variaciones de la sepsis en función de su grado de evolución:

**Sepsis.** Respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. Para catalogarla como tal debe cumplirse con una puntuación de evaluación SOFA  $\geq 2$  en las 24 horas posteriores al ingreso en la UCI y presentarse al menos un sitio de infección (Rhodes et al., 2016).

**Sepsis severa.** Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión y que responde a medidas de reanimación iniciales, incluyendo la

respuesta a fluidos o el inicio del suministro de antibióticos (Martín-Ramírez et al., 2014).

**Shock séptico.** Hipotensión sostenida inducida por sepsis que no responde a fluidos y que conlleva hacia una hipoperfusión generalizada manifestada en deterioro neurológico, caída del gasto urinario, hipoperfusión en tegumentos, alteración en marcadores como la hiperlactacidemia, aumento de la saturación venosa central, ampliación del delta de Co<sub>2</sub>, por nombrar algunos.

Esta descripción del shock séptico se mantuvo durante algunos años, pero en 2001, en el consenso denominado Sepsis-2, se incrementaron los criterios diagnósticos a nivel clínico, hemodinámico y de perfusión tisular (Levy et al., 2003). El consenso Sepsis-3 de 2016 modificó ciertas definiciones, a excepción de aquella relacionada a la infección. El documento sugiere ya no emplear los términos de septicemia, sepsis severa ni síndrome séptico y define a la sepsis como una disfunción orgánica que compromete la vida del paciente y que es producto de una respuesta desregulada del organismo frente a la infección (Singer, 2016).

Para obtener un dato objetivo y extrapolar al ámbito clínico se emplea el incremento de dos puntos SOFA, que conlleva un aumento en la mortalidad de aproximadamente el 10 %. Además, en el shock séptico se añaden alteraciones metabólicas, celulares y circulatorias profundas vinculadas a mayor riesgo de mortalidad, lo que implica usar un vasopresor para mantener la tensión arterial media > 65 mmHg o un valor de lactato sérico menor a dos; durante un choque, la mortalidad puede ascender hasta el 40 % (Singer, 2016).

Una limitante para calcular la puntuación SOFA es que requiere algunos datos de valores de laboratorio, lo que puede retrasar el diagnóstico. Para mayor celeridad se sugiere usar el Quick SOFA (qSOFA), alternativa muy viable especialmente para establecimientos de menor nivel que no cuentan con UCI, dado que el paciente debe presentar al menos dos de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria de  $>22$  respiraciones por minuto, estado mental alterado y presión arterial sistólica menor a 100 mmHg (Rhee y Klompas, 2017).

## **2.2. Predictores e indicadores de pronóstico en sepsis**

Una intervención temprana es clave para reducir la morbimortalidad, dado que cada hora aumenta significativamente el riesgo de muerte. Por esa razón, desde el inicio de la definición de sepsis se establece la imperante necesidad de encontrar predictores que permitan confirmar el cuadro de infección en el menor tiempo posible. Ciertamente, la sospecha diagnóstica parte desde la experiencia del médico, pero es crucial contar con marcadores que permita garantizar un procedimiento oportuno y hasta identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de fallecer.

### **2.2.1. Lactato**

Existe un vínculo entre los niveles elevados de lactato y el incremento en la mortalidad en pacientes hospitalizados, independientemente de que tengan o no una infección. Es así como la presencia de hiperlactatemia está asociada con el aumento significativo de la mortalidad en pacientes con shock séptico dependientes de vasopresores y, por ende, representa un déficit de perfusión persistente.

Un estudio de cohorte observacional multicéntrico longitudinal de 44 hospitales alemanes concluyó que la hiperlactatemia está relacionada a un mayor riesgo de muerte, independientemente del apoyo de vasopresores, además que identificó al menos cuatro fenotipos diferentes: sepsis grave, shock crítico, shock vasopléjico y shock disóxico tisular; en el cuadro clásico pueden categorizarse como sepsis grave y shock séptico. Por lo tanto, el lactato es un marcador de perfusión que conduce a un estado de gravedad, que si bien puede ser multifactorial, durante la infección implica alto riesgo de mortalidad. Incluso, parte de los objetivos de reanimación consiste en disminuir los niveles de lactato a menos de 2 dentro de la primera hora de manejo (Thomas-Rueddel et al., 2015).

### **2.2.2. Procalcitonina (PCT)**

La procalcitonina es el precursor de la calcitonina de 116 aminoácidos de longitud y configura un buen marcador diagnóstico de sepsis en pacientes críticos, pues en estos casos muestra niveles elevados. Se ha identificado así que efectuar un control entre las 48 a 72 horas acorta el curso de la terapia con antibióticos en pacientes sépticos. Además, los niveles séricos de PCT aumentan con la gravedad de la sepsis y la disfunción orgánica y contribuyen a una estratificación mejor y más temprana de los pacientes de UCI con riesgo de muerte (Jain et al., 2014).

El valor de corte es variable, por ejemplo algunos estudios lo sitúan en 2 ng/ml, pero otros como el de Jain et al. (2014) mencionan que los pacientes con niveles de PCT <7 ng/ml han mostrado mayor supervivencia acumulada que aquellos con menor rango. En todo caso, la evidencia indica que los niveles

altos al ingresar a UCI son un buen predictor de mortalidad, incluso más que la PCR de alta sensibilidad (Proteína C reactiva), lo que es clave para la estratificación de los pacientes e identificar a aquellos con mayor riesgo de resultados adversos. Sin embargo, este biomarcador es recomendable utilizarlo únicamente ante sospechas clínicas de infección.

### **2.2.3. Proteína C Reactiva (PCR)**

La PCR es un marcador inflamatorio utilizado durante varios años, aunque ciertamente su especificidad es cuestionada debido a que otras condiciones diferentes a la sepsis también la elevan como es el caso de enfermedades inmunológicas, traumatismos, quemaduras, entre otras. Es más, durante la sepsis puede permanecer con niveles altos días después de haberse controlado el hit.

Pese a esas limitantes, constituye la prueba más utilizada para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Pero claro, la validez como una única prueba para la detección inicial es baja (sensibilidad: 17,16 %; especificidad: 58,33 %; valor predictor positivo, VPP: 72,72 %; valor predictivo negativo, VPN: 9,81 %), pues existen múltiples situaciones maternas y fetales, además de las infecciones, que están asociadas a elevación de las concentraciones y que impactan en su sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, la especificidad mejora cuando son efectuadas mediciones seriadas a las 24 y 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas tempranos y constituye una buena recomendación para discontinuar la terapia antimicrobiana cuando se encuentran dos valores seriados negativos (VPN de 99,7 % y un coeficiente de probabilidad negativa de 0,15). De ahí

que la PCR sea útil para complementar la evaluación de los recién nacidos ante una infección potencial, aunque debe realizarse como estudio adicional a la obtención de hemocultivos. Ahora bien, dos valores de PCR negativos en ausencia de manifestaciones clínicas y de hemocultivos positivos alcanza un alto VPN y un índice de probabilidad negativo para excluir con certeza la infección o discontinuar la terapia antimicrobiana (Puello y Cataño, 2021).

#### **2.2.4. PCR/albúmina**

Otro biomarcador que puede emplearse como factor de pronóstico independiente para evaluar la mortalidad de pacientes con sepsis grave o shock séptico es el coeficiente PCR/albúmina. Por supuesto, la validez radica en que debe medirse objetivamente para reflejar los procesos inflamatorios y las respuestas a la intervención terapéutica. Esta relación tiene sus bases en que la PCR aumenta notablemente en respuesta a la infección y su magnitud puede correlacionarse con la gravedad del caso, pues el valor pronóstico de sus niveles se ha investigado en varias enfermedades. En cambio, la albúmina disminuye durante la respuesta a las infecciones en la fase aguda.

Sobre la base de esa premisa, Kim et al. (2015b) propusieron a este coeficiente como marcador predictivo de mortalidad, pues determinaron que esta relación puede emplearse a 180 días en pacientes con sepsis grave o shock séptico. La PCR es fácilmente accesible en el entorno de cuidados críticos y su valor como marcador de pronóstico está demostrado en varias enfermedades cerebrales, insuficiencia cardíaca y la sepsis (un alto nivel de PCR se correlaciona con el aumento de mortalidad a los 180 días).

Este parámetro lo conciben debido a que ante una enfermedad crónica con infección sobreañadida, como en los pacientes con sepsis grave y shock séptico, el riesgo de un peor desenlace es mayor. Por lo tanto, en lugar de realizar un análisis de cada factor por separado es conveniente combinar la PCR y la albúmina con la intención de fusionar factores inflamatorios y nutricionales que influyen fuertemente en el pronóstico. Los autores demuestran así que una relación PCR/albúmina  $>5,09$  tiene mejor sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad a los 180 días.

Kim et al. (2015b) también subrayan la importancia de los valores previos al tratamiento, pues ciertamente se ha evidenciado que las mediciones clínicas iniciales son a menudo los mejores predictores de perturbaciones fisiológicas, pero también está demostrado la capacidad de pronóstico específica para varios biomarcadores como el lactato, la frecuencia cardíaca y la disfunción autonómica. En conjunto con estos marcadores, la relación PCR/albúmina del paciente puede utilizarse para estratificarlo según la gravedad de la enfermedad, incluso después de que haya sido dado de alta del hospital.

Kim et al. (2015b) no observaron estadística significativa para PCR/albúmina después de las 72 horas del pronóstico, hecho que puede responder a que los pacientes más críticos fallecieron en ese lapso y por esa razón no fueron incluidos en la investigación. En este panorama es importante también comprender que la vida media plasmática de la PCR es de 19 horas cuando todo el estímulo para el aumento de la producción cesa, en cambio la albúmina disminuye y los niveles permanecen constantes durante ese corto período de tiempo. Por lo tanto, la relación PCR/albúmina a las 72 horas podría verse

afectada principalmente por el valor de PCR, el cual representaría una inflamación residual inmediatamente después de la reanimación.

En síntesis, la relación PCR/albúmina a las 72 horas no puede emplearse como herramienta para guiar las decisiones sobre el tratamiento de pacientes con sepsis grave y shock séptico. Además, hay que tomar en cuenta que este cociente constituye un predictor independiente de mortalidad a largo plazo.

### **2.2.5. Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)**

La VFC mide las oscilaciones de los intervalos entre latidos cardíacos consecutivos, por lo que es una prueba indirecta no invasiva para evaluar la función autónoma. Esta variación está influenciada por algunos factores, principalmente por el sistema nervioso autónomo, y configura un mecanismo para garantizar un adecuado gasto cardiaco.

En pacientes con sepsis se ha evidenciado una VFC reducida en comparación con aquellos que no tienen esta infección, probablemente a causa de la desregulación autónoma propia del estado séptico. Por ejemplo, un estudio demostró una caída significativa de VFC en promedio 35 horas antes del diagnóstico de sepsis, hallazgo que plantea la posibilidad de que pueda usarse para predictor de riesgo e incluso para el diagnóstico de sepsis. Asimismo, la reducción de los parámetros de VFC parece estar relacionado con peores resultados en pacientes sépticos y tiene una correlación con APACHE II y SOFA. Finalmente, algunos estudios demuestran que puede utilizarse para predecir el riesgo de que pacientes sépticos desarrollen shock séptico y disfunción orgánica múltiple (Castilho et al., 2018).

La revisión sistemática de Castilho et al. (2018) avala a la VFC como predictor de muerte en pacientes con sepsis, pues parece estar asociado de forma independiente: varios parámetros de esta variabilidad se reducen y ello desencadena el fallecimiento. Por lo tanto, es un factor útil para predecir el resultado de la sepsis.

### **2.2.6. Relación plaquetas/linfocitos (PLR)**

Progresivamente existe mayor evidencia sobre la desregulación inmune, incluidas las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias durante la sepsis. Recientemente, estudios han informado que las plaquetas desempeñan un papel importante tanto en el proceso inmunomodulador como en el inflamatorio al inducir la liberación de citoquinas inflamatorias e interactuar con diferentes tipos de bacterias y células inmunes, incluidos neutrófilos, linfocitos T, asesinos naturales (NK), células y macrófagos, que contribuyen al inicio o exacerbación del proceso inflamatorio. También, se ha informado que los recuentos bajos de linfocitos, que hasta cierto punto representan una respuesta inmune e inflamatoria suprimida, están asociados a enfermedades inflamatorias, por ejemplo aquellas de índole cardiovascular y la diabetes tipo 2 (Shen et al., 2019).

En vista de estos hallazgos se aconseja que la relación PLR sea considerada como un nuevo indicador inflamatorio sistémico. Su uso inicialmente estuvo centrado en la predicción de trastornos neoplásicos como el carcinoma hepatocelular y el cáncer de mama, pero la evidencia acumulada sugiere que los niveles elevados están fuertemente asociados a una mayor inflamación sistémica, lo que contribuye a la progresión y al pronóstico de varios

trastornos, como la aterosclerosis y la diabetes mellitus. En pacientes con sepsis, una PLR alta (>200) se asocia estrechamente a una menor supervivencia, a excepción de estados graves con una escala SOFA mayor a 10, con requerimientos de vasopresor o insuficiencia respiratoria aguda, pues el valor no es estadísticamente significativo, como tampoco lo son aquellos niveles de PLR <200 (Shen et al., 2019).

### **2.2.7. MPV/plaquetas**

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en el proceso tromboembólico, inflamatorio e inmunomodulador. Aproximadamente, el 40 % de los pacientes con sepsis grave tienen recuentos de plaquetas <80.000/mm<sup>3</sup>, con un consumo progresivo directamente proporcional a la gravedad del cuadro, no solo de plaquetas, sino también de factores de coagulación (Oh et al., 2017).

El MPV es una medida precisa del tamaño de las plaquetas y refleja la reactividad que tienen: cuando está en un nivel elevado significa que las plaquetas están sumamente activas, son más protrombóticas y provocan adhesión y agregación plaquetaria. También, es un reflejo de una producción compensada en la médula ósea después de una destrucción plaquetaria inducida por estrés, como ocurre durante la sepsis. Por el contrario, el estudio de Kim et al. (2015a) demuestra que el recuento de plaquetas y el MPV de quienes no sobrevivieron a la sepsis grave y/o al shock séptico es mayor que en los supervivientes durante las primeras 72 horas tras el ingreso a UCI. Además, un aumento en el MPV desde un inicio resulta un factor de riesgo

independiente de mortalidad a los 28 días en cuadros de sepsis grave y/o shock séptico.

Se ha planteado también la hipótesis de que un MPV relativamente grande y un recuento bajo de plaquetas son indicadores de mayor reactividad y agregación de plaquetas. Por lo tanto, esta relación inversa podría actuar como predictor de mortalidad temprana en pacientes críticos con sospecha de sepsis que reciben terapia dirigida por objetivos (Azab et al., 2011).

El recuento de plaquetas y sus índices están fácilmente disponibles en la práctica habitual y son económicamente accesibles, por lo que pueden utilizarse como mediciones seriadas entre pacientes con shock séptico. Oh et al. (2017) recalcan que mediante una combinación simple de pruebas de laboratorio es posible diagnosticar el shock séptico y su gravedad y evitar al mismo tiempo pruebas adicionales más costosas. Concluyen así que la relación MPV/plaquetas constituye un sistema de alerta eficaz durante la etapa temprana de la sepsis en pacientes de UCI, y al tomarse en cuenta desde el instante del ingreso a cuidados intensivos y también en los niveles al día uno sirve como marcador pronóstico prometedor para la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis grave.

### **2.3. MPV**

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos anucleados derivados de los megacariocitos. Tienen forma oval, miden de uno a dos milimicras de diámetro y su vida media es de ocho a diez días. Por su parte, el MPV es medido por contadores celulares automatizados con base en impedancia y en efecto óptico, pudiendo modificarse por el anticoagulante ácido

etilendiaminotetraacético (EDTA), la temperatura y el tiempo de almacenamiento de la muestra. Por esa razón, se recomienda que el análisis y su lectura sean realizados idealmente en la primera hora después de tomada la muestra y de preferencia en los primeros 30 minutos; en muestras anticoaguladas con citrato de sodio no se observa esta modificación (Carrillo et al., 2013).

El MPV se mide en femtolitros y su rango normal es de 7.5 fL a 10 fL. Tiene una relación directa con el tamaño de la plaqueta, pero una relación inversa con la cantidad plaquetaria: en trombocitopenia el MPV está elevado y en trombocitosis está disminuido. Un claro ejemplo ocurre en la macrotrombocitopenia mediterránea caracterizada por trombocitopenia, MPV elevado y función plaquetaria normal. También, ante una situación de estrés se incrementa la producción y la masa plaquetaria, lo que da como resultado la circulación de grandes plaquetas altamente reactivas que migran a los sitios de lesión. Otro panorama se evidencia ante un estímulo intenso a nivel medular que induce la hiperproducción de plaquetas y, por tanto, un volumen medio plaquetario elevado (Carrillo et al., 2013).

Conforme la edad de la plaqueta avanza se pierden glicoproteínas de superficie, lo que altera significativamente los procesos de activación y agregación. Por otro lado, la disminución en la densidad, determinada por la pérdida de su contenido granular, reduce su función (Carrillo et al., 2013). En cuanto al valor de corte específico para el MPV no está totalmente claro y entran en juego las diferencias étnicas y la técnica utilizada para obtener el tamaño y el tiempo del proceso de muestreo. Hasta el momento se ha

demostrado que valores superiores a 9,5 fL están vinculados a enfermedades y componentes inflamatorios, disfunción endotelial y estado protrombótico. Además, un incremento de MPV está asociado con la presencia y mal pronóstico del síndrome metabólico, diabetes mellitus, sepsis, enfermedades cardiovasculares, embolia pulmonar y enfermedades inmunoinflamatorias como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Behçet (Gutiérrez et al., 2013).

Sin duda, un factor de riesgo independiente para el paciente crítico es la disminución del recuento de plaquetas. Además, hay que tener claro que cuando el consumo de plaquetas aumenta la médula ósea produce más plaquetas inmaduras e incrementa el MPV. Ahora bien, el tamaño de las plaquetas no tiene relación alguna con la edad, sino más bien con el grado de trombocitopoyesis: las de mayor tamaño son más reactivas que las más pequeñas, porque liberan fácilmente mediadores químicos en respuesta a estímulos inflamatorios, como es el caso de la sepsis. Ello puede causar trombocitopenia, probablemente por el aumento en la producción de plaquetas a causa de una mayor destrucción mediada por sepsis (Vélez et al., 2020).

En condiciones fisiológicas, la cantidad de plaquetas en la sangre y su morfología puede mantenerse en estado de equilibrio mediante la regeneración y la eliminación. En cambio, en condiciones fisiopatológicas cualquier factor que inhiba la regeneración plaquetaria incrementa su activación o acelera el proceso de muerte. Una vez superada la capacidad de

autorregulación ocurren cambios en el recuento plaquetario y en la morfología y, por tanto, en los índices plaquetarios, como el MPV (Vélez et al., 2020).

Debe tenerse presente que en un paciente crítico la inflamación es un estado casi permanente, independientemente de su causa. La asociación entre la activación y el consumo de plaquetas va de la mano con el estado inflamatorio y la disfunción endotelial y orgánica, por eso desde hace algunos años se ha puesto énfasis en el estudio plaquetario. No es de sorprenderse que el recuento de plaquetas absoluto y su tendencia tengan una fuerte vinculación con el pronóstico en pacientes críticos, por ejemplo en condiciones inflamatorias y trombóticas puede verse alterado su tamaño, hecho detectado en el MPV, que además es reflejo del envejecimiento de las plaquetas y varía de acuerdo con el equilibrio entre la producción y la destrucción (Sánchez et al., 2016).

En varios cuadros clínicos el grado de inflamación y los cambios en MPV parecen estar correlacionados. Ciertamente, los escenarios con mayor estudio sobre el tema corresponden al volumen plaquetario medio en sepsis neonatal, de ahí que haya podido determinarse que los recién nacidos sépticos tienen mayores monovolúmenes que aquellos sin sepsis. En cambio, en adultos con sepsis los volúmenes bajos de plaquetas se asocian con un peor pronóstico y existe una fuerte correlación inversa entre el recuento de plaquetas y el MPV (Sánchez et al., 2016).

Las plaquetas desempeñan un papel crucial en la sepsis, pues secretan componentes claves de coagulación y cascadas inflamatorias y expresan una familia de receptores de señalización, conocidos como receptores de tipo toll

(TLR), que reconocen una variedad de estructuras moleculares presentes en bacterias, virus y hongos. El reconocimiento de estas moléculas conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias, sin embargo algunas bacterias tienden a disminuir la agregación plaquetaria y la liberación de inmunomoduladores y quimiotácticos. He ahí la relación entre la gravedad de la sepsis y la trombocitopenia.

El estudio de Sánchez et al. (2016) demostró la asociación entre la infección bacteriana y el incremento del MPV al ingreso a UCI, sobre todo a las 72 horas, pero también durante el periodo que persiste la respuesta inflamatoria sistémica. Concluyen así que el volumen plaquetario medio es un indicador temprano de infección de origen bacteriano, de fácil acceso y costo bajo, disponible en todas las UCI e ideal cuando no se cuenta con marcadores de infección bacteriana como la procalcitonina. En centros médicos que sí tengan procalcitonina este parámetro aporta a incrementar la sensibilidad, la especificidad y el diagnóstico de sepsis bacteriana.

La revisión sistemática realizada en Quito por Vélez et al. (2020) demuestra que el control de MPV a las 72 horas es un predictor significativo para aumentar la mortalidad en pacientes con sepsis, cuyo valor se correlaciona con el del APACHE y del lactato sérico, los cuales también están elevados. Por otra parte, la revisión sistemática de Tajarerernmuang et al. (2016) efectuada con 11 estudios (3724 pacientes) concluyó que no existe diferencias significativas con respecto a la mortalidad en los pacientes con sepsis en función de los valores de MPV. Los investigadores tomaron como

desenlace primario la mortalidad de pacientes hospitalizados en la UCI o con sepsis.

En Perú, Sánchez et al. (2022) estudiaron al MPV por medio de una revisión sistemática como marcador diagnóstico de sepsis neonatal y evidenciaron que el punto de corte diagnóstico oscila entre 9,2 fL y 10,8 fL. La mayor sensibilidad diagnóstica reportada fue del 100 % y la menor del 70 %; mientras que la especificidad osciló entre el 33 % y el 94,4 %. Por consiguiente, el volumen plaquetario medio tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal, aunque estudios analizados muestran una especificidad muy variable.

Cobra importancia también un estudio observacional retrospectivo de Argentina, el cual evaluó el MPV y su ratio como potenciales predictores de choque séptico en pacientes con bacteriemia. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ( $p=0.017$ ) en los valores de MPV entre las 48 y las 72 horas del diagnóstico de bacteriemia en pacientes que presentaron shock séptico (mediana 11.40 fL) y aquellos que no (mediana 10.40 fL, RIC 9.70-11.23). Para el ratio tomaron como punto de corte un valor de  $\Delta\text{MPV } 1-0 \geq 1$  fL y observaron shock séptico en el 63.6 % de pacientes, en contraste con el 22 % con  $\Delta\text{VPM } 1-0 < 1$  fL ( $p = 0.011$ ). Ello se traduce a una sensibilidad del 38.90 %, una especificidad del 90.66 %, un valor predictivo positivo del 80.71 % y negativo de 59.75 % para predecir shock séptico en pacientes con bacteriemia. En conclusión, el incremento de 1 fL o más ( $\Delta\text{VPM } 1-0 \geq 1$  fL) otorga buena especificidad como predictor de shock séptico en estos tipos de pacientes (Perlo, 2022).

Por otro lado, Estrada et al. (2019) llevaron a cabo un estudio observacional, retrospectivo y transversal en pacientes con sepsis y shock séptico del servicio de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en donde evidenciaron una relación positiva entre el MPV y la puntuación SOFA. Es importante tomar en consideración la modificación de la última campaña de sobrevida a la sepsis en la que dividieron a la población en aquellos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y sepsis y determinaron un punto de corte de MPV para SRIS de 9.4 fL vs. 10.07 fL para sepsis ( $p = 0.0001$ ). Estos datos sugieren que la elevación del volumen plaquetario medio es un marcador de progresión y severidad en un proceso infeccioso y proinflamatorio y resaltan su utilidad pronóstica con respecto a la mortalidad. De ahí que exista una correlación positiva estadísticamente significativa entre el MPV, la procalcitonina y el lactato en la muestra total en pacientes con sepsis y con choque séptico.

De igual manera, en Querétaro se realizó un estudio de cohorte histórico con pacientes mayores a 18 años que ingresaron a urgencias con diagnóstico de sepsis de diferente origen. Se excluyeron a aquellos con trastornos plaquetarios, con neoplasias de médula, en tratamiento de quimioterapia, entre otros. A las cuatro semanas identificaron que la distribución de pacientes que acuden al servicio de urgencias del Hospital General Regional No. 1 IMSS Querétaro diagnosticados con sepsis o shock séptico es casi equiparable entre géneros con un porcentaje solo del 1.2 % de mujeres sobre hombres. Además, la edad media de la población osciló entre 51 a 70 años y se determinó que la principal comorbilidad asociada fue la diabetes mellitus. Finalmente, el MPV fue de 5.5 fL, lo que conlleva a considerarlo como un

elemento con baja exactitud de valor predictivo al no permitir identificar entre enfermos y sanos por encontrarse en intervalos aceptados como normales (Efrén, 2021).

Durante la pandemia, Canales (2022) analizó la influencia del MPV en pacientes críticos de COVID-19 y tomó en cuenta que las plaquetas juegan un rol importante, pues su interacción con células endoteliales y leucocitos modula la inflamación, la actividad inmunitaria y contribuye a la aterogénesis. Las plaquetas liberan diversas moléculas claves en el proceso inflamatorio que median las interacciones leucocito-leucocito y célula endotelial-leucocito. La presencia de cantidades significativas de estas moléculas pone en evidencia que su liberación es provocada por la inflamación, mientras que el MPV se eleva tanto con el aumento como con la destrucción plaquetaria, lo cual está mediado por las citoquinas.

Lo expuesto sugiere una relación entre el aumento del volumen medio plaquetario, la enfermedad inflamatoria activa y el riesgo de trombosis, situación que demuestra una posible aplicación clínica en determinadas condiciones, como en enfermedades inflamatorias de alto o bajo grado. Ya varios estudios anteriormente citados han dejado claro que un MPV alto tiene estrecha relación con el incremento en la trombopoyesis, motivado por la destrucción periférica de plaquetas. Aunque en estados de sepsis grave, este parámetro tiende a ser menor en conjunto con la disminución de la trombopoyesis.

La activación plaquetaria juega un papel crucial en la neumonía viral debido a que puede ocasionar daño pulmonar al estimular la respuesta inflamatoria en

el aparato respiratorio. Durante el contagio por COVID-19 la presencia de un medio inflamatorio favorece la síntesis plaquetaria gracias al incremento de trombopoyetina secundaria ante la presencia de citoquinas estimulantes de esta molécula (como IL-1, IL-3 y IL-6 y TNF- $\alpha$ ). El MPV refleja la génesis plaquetaria en la médula ósea, cuyo aumento desemboca en la aparición de plaquetas jóvenes en el torrente sanguíneo debido a una destrucción plaquetaria periférica. Finalmente, la presencia de un MPV elevado y un recuento plaquetario disminuido puede asociarse a estrés oxidativo, eventos trombóticos o apoptosis de las plaquetas activadas. El estudio de Canales (2022) concluyó así que los pacientes que fallecieron por COVID-19 mostraron un menor volumen medio plaquetario en todas las mediciones a los 10 días de seguimiento con un impacto intermedio o grande en la evolución, lo que puede explicarse por el consumo plaquetario en cuadros de sepsis grave. También, identificaron mayores niveles de MPV a los días 10 y con un impacto intermedio en la evolución.

Como puede evidenciarse, la mayoría de los estudios enfocan al MPV como predictor de mortalidad en sepsis, de pronóstico y de choque, pero muy pocos lo conciben como predictor de sepsis aislado. Se ha estudiado incluso más a fondo en sepsis neonatal, pero en adultos la evidencia es escasa. Por esa razón, la presente investigación procura aportar luces para definir si es que el volumen medio plaquetario puede o no ser empleado como un predictor temprano de sepsis.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Justificación**

Varias investigaciones han profundizado en el MPV como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis, para eventos trombóticos, para severidad en múltiples enfermedades inflamatorias e incluso para sepsis neonatal de inicio temprano. Además, ha sido propuesto como predictor de sepsis en pacientes pediátricos, demostrando que un valor superior a 9.3 fL se asocia a la presencia de esta infección (Melendez, 2022).

Hasta hace algunos años atrás no existían resultados concluyentes sobre la utilidad del MPV como valor pronóstico de mortalidad en pacientes sépticos, hasta que finalmente un metaanálisis de revisión de literatura médica incluyó estudios en los que se midió este parámetro a las 72 horas de ingreso a la UCI y demostró que aquellos con más altos niveles tienen mayor mortalidad (Sánchez et al., 2016). Sin embargo, aún no ha sido investigado al MPV como método de detección de sepsis en el paciente adulto hospitalizado en una UCI, pues también tiene la capacidad de elevarse en minutos desde el inicio de la infección.

De ahí radica la importancia de la presente investigación, puesto que el MPV podría modificar la manera de diagnosticar la sepsis, disminuir la brecha entre la sospecha clínica y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado, minimizar las complicaciones derivadas del diagnóstico tardío e incluso evitar el fallecimiento. Este parámetro está presente en la biometría hemática, es fácil y económico de obtener y sobre todo sencillo de interpretar. A diferencia de métodos más costosos, está disponible en todos los hospitales del país,

pues forma parte del cuadro básico del análisis bioquímico, lo que se traduce en un ahorro de recursos. Vale aclarar que debería ser tomado como un parámetro más para ayudar al diagnóstico de la infección y no para guiar el tratamiento antibiótico.

La investigación tomó en cuenta un intervalo de tiempo suficiente, entre 2018 y 2023, para recolectar información de los pacientes. Dada la dinámica del sistema de salud pública del país, el plantearlo de manera prospectiva ocasionaría que potencialmente varios pacientes ya no puedan considerarse ante la falta de exámenes, además que el tiempo de recolección de datos podría prolongarse excesivamente, pues se requiere la información completa para que sea un estudio de calidad y con alto impacto de evidencia científica. Cabe acotar que los años de análisis corresponden a pre y post pandemia, por lo que no fueron tomados en cuenta pacientes con COVID-19 en UCI.

### **3.2. Planteamiento del problema**

En los últimos años, 7 de cada 100 pacientes que ingresan a un servicio de terapia intensiva en los países desarrollados cursan una IAAS, pero la cifra aumenta a 15 de cada 100 en países en vías de desarrollo, e incluso 1 de cada 10 muere. En general, el 24 % de los pacientes con infección y sepsis asociada a los cuidados de la salud, así como el 52,3 % tratados en una UCI, fallecen anualmente (OMS, 2022).

A la luz de este panorama, un problema de relevante consideración es el aumento de sepsis en las UCI, pues los pacientes son especialmente vulnerables a contraerla a tal punto que entre el 9 % y el 20 % sufrirá una

infección durante su estancia, a diferencia del 5 % de los pacientes ingresados en planta de hospitalización (Asensio et al. 2018).

Para el diagnóstico de sepsis existen múltiples métodos, por ejemplo puede evidenciarse ante la presencia de fiebre, taquipnea y taquicardia, sin embargo la mayor parte del tiempo hay síntomas y signos inespecíficos. No obstante, estos factores no determinan con exactitud la presencia de sepsis, a tal punto que en una UCI se diagnosticó de esa manera al 30 % de pacientes, cuando en realidad no la tenían. Además, hubo sobretratamiento con antimicrobianos sistémicos en aproximadamente el 60 % de los pacientes clasificados en última instancia con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa (Asensio et al. 2018).

Otra alternativa de diagnóstico podría ser por medio de la leucocitosis, con sensibilidad y especificidad menor al 60 % y elevación de 84 % y 71 %, respectivamente. Sin embargo, es un elemento presente en otro tipo de condiciones: durante traumas, post intervenciones quirúrgicas, en el síndrome mielo o linfoproliferativos, quemaduras, lupus eritematoso sistémico y hasta asociada al uso de ciertos medicamentos como los corticoesteroides. Por esa razón, constituye en realidad un parámetro inadecuado (Heffernan y Denny, 2021).

Por otro lado, el índice neutrófilo linfocito (NLR), con un área bajo la curva (AUC) de 0.71 de sensibilidad y especificidad para diagnóstico de infección no alcanza parámetros adecuados para discernir entre inflamación e infección. En cuanto a la PCR, la sensibilidad de 75 % y la especificidad del 67 % para diagnóstico de infección bacteriana y un AUC de 0.57 no permite diferenciar

pacientes con infección bacteriológicamente probadas, por lo que tampoco es un buen método de diagnóstico de sepsis (Martínez et al., 2016).

La procalcitonina sí es un adecuado predictor de infección bacteriana, con un AUC de 0.85, y sirve para diferenciar entre un proceso bacteriano de otro que no lo es. No obstante, se ve alterada por múltiples condiciones que podrían presentarse en el paciente crítico como por ejemplo infección por VIH, fibrosis quística, pancreatitis, paludismo, traumatismo, embarazo (especialmente en el posparto), transfusión de grandes volúmenes de hemoderivados y cristaloides, enfermedad renal crónica, por nombrar algunas (Carrillo y Pérez, 2013).

En todo caso, no deja de ser la procalcitonina un marcador útil para el diagnóstico de sepsis en pacientes críticos cuando está elevada, debido a que tiene una curva lenta de elevación de 6 a 12 horas con picos a las 24 horas. Ahora bien, al considerarla como método diagnóstico los estudios son contradictorios, además que la evidencia más contundente está relacionada a la discontinuación de antibióticos guiada por PCT y no en realidad para el diagnóstico como tal (Carrillo y Pérez, 2013). Por ese motivo, no puede recomendarse como una prueba definitiva, sino que debe interpretarse en el contexto clínico con información del historial, examen físico y, cuando sea factible, una evaluación microbiológica.

Hay que tener en cuenta que pese a que existan otros métodos de diagnóstico de sepsis con sensibilidad y especificidad similar o incluso mayor, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con un AUC 0.8, no están disponibles en todos los hospitales y suelen tener costos elevados, por lo que

su aplicabilidad disminuye drásticamente (Carrillo y Pérez, 2013). Los cultivos utilizados como *gold standard* para el diagnóstico tampoco son métodos adecuados, pues solo se tornan positivos en un rango del 40 % al 90 % en los pacientes que cursan con un proceso infeccioso.

La falta de especificidad y sensibilidad de los métodos actuales y disponibles para apoyar a la sospecha clínica en el diagnóstico de sepsis generan dudas al momento de iniciar el suministro de antibióticos. A ello se suma que un paciente en cuidados intensivos ya se encuentra en estado de estrés fisiológico por otra causa y es entre 1 a 5 veces más susceptible a desarrollar infecciones intrahospitalarias (Moreno et al., 2018). De ahí que sea necesario mantenerse en continua búsqueda de métodos diagnósticos asequibles, con la más alta sensibilidad y especificidad y que realmente constituyan un apoyo contundente para el diagnóstico de sepsis en las UCI.

### **3.3. Objetivos**

#### **3.3.1. Objetivo general**

Establecer el valor del cambio porcentual del volumen plaquetario medio asociado a la presencia de sepsis en adultos con respuesta inflamatoria sistémica ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre septiembre de 2018 y septiembre de 2023.

#### **3.3.2. Objetivos específicos**

- 1) Conocer el volumen plaquetario medio de los pacientes que ingresan a cuidados intensivos.

- 2) Establecer el cambio porcentual del volumen plaquetario medio desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta el momento en el que se inicia el tratamiento para sepsis.
- 3) Determinar el punto en el cambio porcentual del volumen plaquetario medio que muestra mayor sensibilidad para diagnóstico de sepsis.
- 4) Conocer el cambio porcentual del volumen plaquetario medio que permite discriminar infecciones bacterianas virales y fúngicas.

### 3.4. Operacionalización de variables

Tabla 1. operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Dimensionales	Tipo variable	de	Indicador de medida
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Número de años cumplidos	Cuantitativa discreta		Media, desviación estándar y moda.
Sexo	Conjunto de características genotípicas y fenotípicas que determinan la diferenciación del ser humano en hombre y mujer.	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal dicotómica		Frecuencia absoluta y relativa y porcentajes.
Sitio de infección primario	Características clínicas sugestivas de respuesta inflamatoria, las cuales desembocan en la utilización de antibiótico con o sin la identificación de germen en cultivo.	1. Pulmonar 2. Abdominal 3. Genitourinario 4. Partes blandas 5. Hematógeno 6. Sistema nervioso central 7. Otros	Cualitativa nominal politómica		Frecuencia absoluta y relativa y porcentajes.
Tipo de infección	Características propias de cada microorganismo que podrían generar sintomatología particular y específica.	1. Bacteriana 2. Viral 3. Fúngica 4. Otros	Cualitativa nominal politómica		Frecuencia absoluta y relativa y porcentajes.
MPV y su alteración fisiológica	Características propias de variabilidad en el volumen plaquetario medio dadas por la edad, género, raza, etnia, estilo de vida y factores genéticos.	MPV > 12.3 fL	Cuantitativa continua		Media, desviación estándar y moda. Valor máximo y mínimo.
MPV y su alteración fisiológica	Características propias de variabilidad en el volumen plaquetario medio dadas por la edad, género, raza, etnia, estilo de vida, factores genéticos.	MPV < 9 fL	Cuantitativa continua		Media, desviación estándar y moda. Valor máximo y mínimo.
MPV al ingreso a UCI.	El MPV es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de ellas.	1. Normal 2. Disminuido 3. Aumentado	Cualitativa ordinal		Frecuencia absoluta y porcentajes.
MPV al inicio de tratamiento para sepsis.	El MPV es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de ellas.	1. Normal 2. Disminuido 3. Aumentado	Cualitativa ordinal		Frecuencia absoluta y porcentajes.

### **3.5. Población y muestra**

#### **3.5.1. Población**

Hombres y mujeres mayores de 18 años ingresados en la UCI del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEE) de la ciudad de Quito entre septiembre de 2018 y septiembre de 2023 y que desarrollaron signos de respuesta inflamatoria y sepsis bajo los criterios diagnósticos de Sepsis-1. El total de pacientes que ingresaron a cuidados intensivos durante ese periodo fue de 4722, dato proporcionado directamente por la institución.

#### **3.5.2. Muestra**

Para el cálculo muestral se utilizó la fórmula para poblaciones finitas, de la cual se desprende un total de 533 pacientes a tomar en cuenta para el estudio.

#### **3.5.3. Tipo de muestreo**

Se realizó un muestreo no probabilístico por cuota considerando todos los pacientes ingresados al servicio de cuidados intensivos del hospital de especialidades Eugenio Espejo.

### **3.6. Tipo de estudio**

El estudio fue observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico y fundamentado en un análisis de datos anonimizados.

### **3.7. Criterios de selección**

#### **3.7.1. Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres mayores de 18 años tomados de la base de datos anonimizados, los cuales una vez ingresados en la UCI desarrollaron sepsis según los criterios diagnósticos de Sepsis-1.

- Pacientes de la base de datos anonimizados que tengan una biometría hemática seriada cada 24 horas y con medición del volumen plaquetario medio como parte del cuidado habitual de salud dentro de la terapia intensiva.
- Biometrías hemáticas tomadas de la base de datos anonimizados que cuenten con el valor del MPV más el rango de referencia ubicado entre 9 fL y 12.3 fL.
- Resultados de los CPM con sus variantes fisiológicas que no se encuentran en las biometrías hemáticas tomadas de la base de datos anonimizados.

### **3.7.2. Criterios de exclusión**

- Medicamentos que causen alteraciones en el volumen plaquetario medio, como el uso crónico de inmunosupresores, pero que no sean esteroides, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, prednisona, fenotiazinas, glucopéptidos y penicilinas.
- Pacientes de la base de datos anonimizados que presenten las siguientes características: embarazo en curso, antecedentes de VIH con criterios para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diagnóstico de tumor sólido maligno, en tratamiento de quimioterapia, diagnóstico previo de cáncer hematológico agudo o crónico, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea, espondiloartritis anquilosante, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de BEHÇET, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar,

púrpura trombocitopénica aguda, preeclampsia, enfermedad renal crónica (ERC) y en tratamiento con diálisis peritoneal de al menos un año, colitis ulcerativa, macrotrombocitopenia hereditaria, infarto agudo de miocardio, lupus eritematoso sistémico, accidente cerebro vascular y tuberculosis activa.

- Pacientes de la base de datos anonimizados que a su ingreso a UCI cursaban algún proceso infeccioso.
- Pacientes de la base de datos anonimizados que a su ingreso a UCI cursaban una reinfección del mismo origen.

### **3.8. Recolección de datos**

#### **3.8.1. Procedimientos de recolección de información**

Los datos fueron recolectados a través de los resultados de las biometrías hemáticas expedidas por el laboratorio de cada hospital. El registro se realizó mediante el formulario del Anexo 1 y la matriz del Anexo 2 con el fin de recabar los siguientes datos: edad, sexo, lugar de procedencia médica previa, motivo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, sitio de infección primario y tipo de infección. La evaluación y la recolección de información fue llevada a cabo directamente por los responsables directos del estudio y con las correspondientes autorizaciones.

#### **3.8.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención**

Se analizó el MPV en los pacientes que desarrollaron infección en el transcurso de su estancia en UCI. Se tomó el resultado de la primera muestra al ingreso del paciente y se la comparó con el resultado de la muestra más

cercana al momento del inicio del tratamiento para sepsis (en UCI se realizan biometrías hemáticas cada 24 o cada 12 horas, según amerite). El cambio de valores es analizado con la siguiente fórmula:

$$\text{Delta de MPV} = ([\text{MPV diagnóstico} - \text{MPV ingreso}] / \text{MPV ingreso}) \times 100$$

Donde:

**MPV diagnóstico:** valor de MPV para la muestra recolectada al momento del diagnóstico de infección.

**MPV ingreso:** valor MPV al ingreso en UCI.

Adicionalmente, se efectuó un análisis multivariado que incluyó el sitio primario de infección y el tipo de infección para determinar si hay alguna otra variable asociada al cambio porcentual del volumen plaquetario medio.

### **3.9. Plan de análisis de datos**

#### **3.9.1. Estadística descriptiva**

Se realizó la descripción de las características demográficas y de las variables cualitativas mediante frecuencia absoluta y relativa con sus respectivos porcentajes. En cuanto a las variables cuantitativas se tomó en cuenta los promedios ( $\bar{x}$ ) y la desviación estándar (DE) en forma de mediana con intervalos intercuartílicos (RIQ). La medida de dispersión fue la desviación absoluta de la mediana (DAM).

#### **3.9.2. Análisis bivariado**

Las variables cualitativas se analizaron a través de pruebas de independencia, como la prueba de chi cuadrado de Pearson, y para las

variables no paramétricas fue utilizada la prueba exacta de Fisher. En lo que respecta a las variables cuantitativas se usó la prueba de rangos de Wilcoxon ya que nuestros datos no cumplieron criterios de independencia ni normalidad, y además eran muestras pareadas. Además, se utilizó una prueba de análisis de sensibilidad. El error alfa con un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

### 3.10. Aspectos bioéticos

Las consideraciones éticas incluyeron no tener contacto con los pacientes, mantener la protección de los datos personales y no alinearse a prejuicios por género, sexo, raza, etnia o condición física; aunque si bien es cierto, el MPV entre hombres y mujeres varía, pero se mantiene dentro de los rangos establecidos. En otras palabras, no hay sesgo por rangos específicos para mujeres y hombres ni para las otras variables.

El valor científico del estudio promueve el apego al derecho de autonomía del paciente y mantiene los principios de no maleficencia, beneficencia y justicia. El protocolo del trabajo fue presentado al departamento de Docencia del Hospital Eugenio Espejo, así como al Comité de Titulación del Departamento de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) para la autorización respectiva.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Estadística descriptiva**

Se revisaron 7527 historias clínicas digitales de las cuales 1114 cumplieron los criterios de selección. Para los análisis del estudio fueron tomadas en cuenta 533 historias clínicas desde septiembre de 2018 a septiembre de 2023, pero el análisis final giró en torno a 523, pues 10 fueron excluidas por presentar diagnósticos secundarios durante la hospitalización en la terapia intensiva y que formaban parte de los criterios de exclusión. Cabe aclarar que todos los datos fueron recabados del HEEE.

### **4.2. Características demográficas generales**

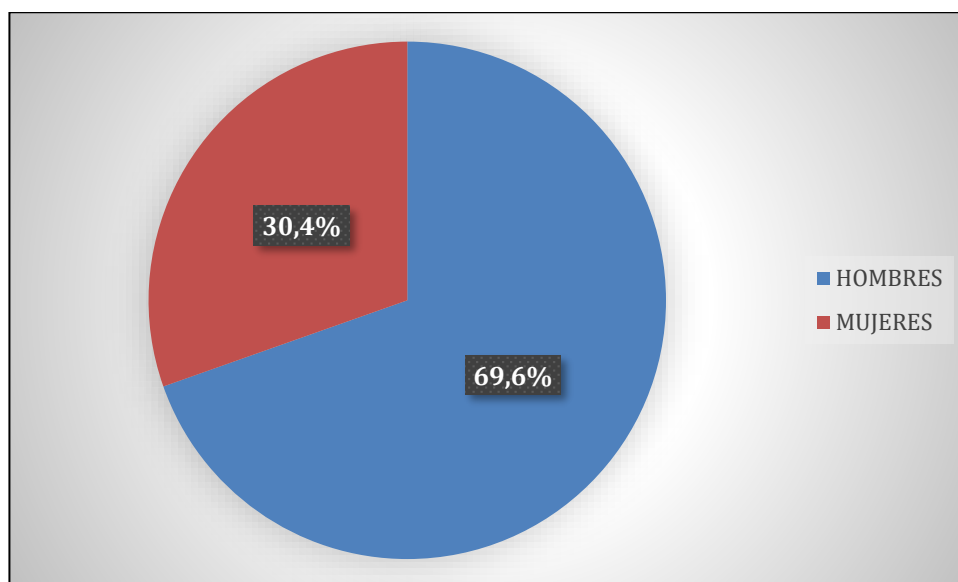
#### **4.2.1. Variables cualitativas**

El género masculino fue predominante con el 69,6 %, una frecuencia absoluta de 364 y una relativa de 0,69. Las mujeres, en cambio, corresponden al 30,4 %, con una frecuencia absoluta de 159 y relativa de 0,30 (Figura 1 y Tabla 2). El origen bacteriano fue preponderante en todos los casos y no se evidenciaron infecciones virales, fúngicas o parasitarias asociadas a los cuidados de la salud.

**Tabla 2.** Género de los pacientes ingresados a UCI

Genero	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje
Masculino	364	0,6959847	69,6%
Femenino	159	0,3040153	30,4%
Total	523	1	100%

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

**Figura 1.** Distribución de los pacientes ingresados a UCI por género

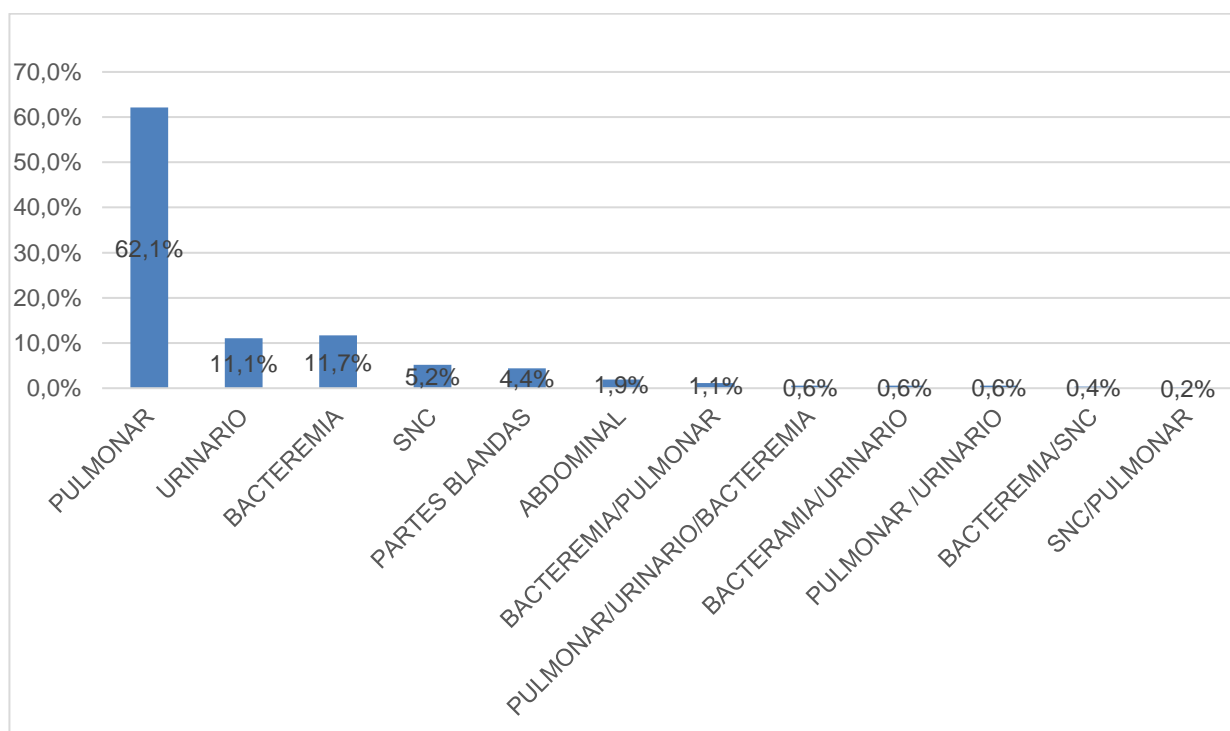
**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

Con relación a la patología infecciosa dominante, el proceso neumónico asociado a los cuidados de la salud lidera la lista con una frecuencia absoluta de 325, relativa de 0,62 y presente en el 62,1 % de los pacientes. Tras de ellas se encuentran el foco urinario y la bacteriemia con 11,1 % y 11,7 %, respectivamente (Tabla 1 y Figura 2).

**Tabla 3.** Sitios de infección de los pacientes ingresados a UCI

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje
Pulmonar	325	0,621414914	62,1%
Urinario	58	0,110898662	11,1%
Bacteriemia	61	0,116634799	11,7%
Snc	27	0,051625239	5,2%
Partes blandas	23	0,043977055	4,4%
Abdominal	10	0,019120459	1,9%
Bacteriemia/pulmonar	6	0,011472275	1,1%
Pulmonar/urinario/bacteriemia	3	0,005736138	0,6%
Bacteriemia/urinario	3	0,005736138	0,6%
Pulmonar /urinario	3	0,005736138	0,6%
Bacteriemia/snc	2	0,003824092	0,4%
Snc/pulmonar	1	0,001912046	0,2%
Urinario/snc	1	0,001912046	0,2%
<b>TOTAL</b>	<b>523</b>	<b>1</b>	<b>100,0%</b>

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

**Figura 2.** Distribución de los pacientes ingresados a UCI por sitio de infección

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

#### 4.2.2. Variables cuantitativas

En cuanto a las edades de la muestra, la mínima fue de 16 años, la media de 45 años y la máxima de 91 años (RIQ 28). El valor promedio de ingreso de MPV fue de 10.1 fL, con un mínimo de 8 fL y máximo de 9.6 fL. (RIQ 1,1). Finalmente, el valor promedio de control fue 10,47 fL, con un mínimo de 8,2 fL y un máximo de 13,7 fL (RIQ 1,4) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Resumen de estadísticos puntuales de las variables cuantitativas

Variables	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación	RIQ
Valor promedio de ingreso	8	9,6	10,1	0,88	1,1
Valor promedio de control	8,2	13,7	10,47	0,91	1,4
Edad	16	91	45,27	17,3	28

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

#### 4.2.3. Análisis bivariado

Para el análisis bivariado de las variables cuantitativas no pudo utilizarse la prueba t-Student al no cumplirse los supuestos de independencia y normalidad (Tabla 5), por lo que se empleó su variante no paramétrica la U de Mann Whitney. Sin embargo, desde la experiencia científica no era lo óptimo para el estudio, pues para muestras pareadas hubiera sido ideal aplicar la prueba de rangos de Wilcoxon.

**Tabla 5.** Supuestos estadísticos de normalidad e independencia

Prueba estadística	P valor	Decisión
Prueba de Kolgomorov-Smirnov (VPM INGRESO)	0,04	Rechazar Ho
Prueba de Kolgomorov-Smirnov (VPM CONTROL)	0,35	No rechazar Ho
Correlación-independencia	<2,2e-16	Rechazar Ho

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

El valor del MPV de los pacientes que ingresaron a UCI fue de 10,18 fL, que está dentro del rango adecuado manejado de acuerdo con las normativas internacionales. Ahora bien, se dividió a la población en dos grupos: el primero denominado variantes fisiológicas, con MPV menor a 9 fL y mayor a 12,3 fL; y el segundo denominado rango normal, es decir entre 9 fL y 12,3 fL. Vale aclarar que no se aplicó la prueba en la variante fisiológica mayor a 12,3 fL, pues la muestra carece de representatividad con relación a la población, dado que apenas eran 10 pacientes.

En ambos grupos, el cambio porcentual del MPV desde el ingreso a la UCI hasta el inicio del tratamiento para sepsis fue de 0,3 fL; la mediana producto de la aplicación de la prueba demostró un cambio consistente entre el valor de inicio y de control en la mayor cantidad de pacientes. En los dos grupos, el valor p fue menor a 0,05:  $9,1e-10$  y  $< 2,2e-16$ , respectivamente. Por lo tanto, es estadísticamente significativo (Tabla 6).

**Tabla 6.** Pruebas estadísticas para muestras pareadas

Grupo	Prueba estadística	Variación en la mediana	P-value	Decisión
Variantes fisiológicas	Wilcoxon - Rangos	0,3	9,10E-10	Rechazar Ho
Rango normal	Wilcoxon - Rangos	0,3	<2,2E-16	Rechazar Ho

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

Finalmente, en lo que respecta al análisis de sensibilidad para las pruebas estadísticas no se realizó sobre la base de los odds ratio, pues es una medida utilizada en estudios de casos y controles o análisis de regresiones logísticas que evalúan la fuerza de asociación entre dos eventos. Lo apropiado para las pruebas de rangos de Wilcoxon con respecto a la sensibilidad es el análisis post hoc, el cual ayuda a controlar el error tipo I al calcular la probabilidad de

detectarlo. Tras su aplicación pudo corroborarse que el cambio porcentual del MPV que mostró mayor sensibilidad para diagnóstico de sepsis en el grupo de variantes fisiológicas fue 3,2 %. En cambio, en el grupo de rango normal el porcentaje que mostró mayor sensibilidad para diagnóstico de sepsis fue 2,9 %. En ambos casos, los valores fueron recurrentes en cada paciente (Tabla 7).

**Tabla 7.** Prueba estadística de sensibilidad para muestras pareadas

<b>Grupo</b>	<b>Prueba estadística</b>	<b>Variación en la mediana</b>	<b>Poder</b>	<b>Decisión</b>
Variantes fisiológicas	Prueba Post - Hoc	3,2%	0,99999999923	Rechazar Ho
Rango normal	Prueba Post - Hoc	2,9%	0,999999650979	Rechazar Ho

**Elaboración:** Ruales, Paredes 2024

## 5. DISCUSIÓN

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud se han convertido en una de las mayores preocupaciones de los sistemas de salud en general, dentro de los pacientes afectados el que está internado en la terapia intensiva es el que cursa con mayor riesgo de infección y esto se debe a múltiples factores como su patología de base y severidad, la cantidad de dispositivos con los cuales se encuentra invadido además de los días de hospitalización (Bloch, 2023).

Sin embargo, partiendo desde la base realizar un diagnóstico de infección no es una tarea fácil tanto así que el grupo de trabajo de sepsis 3 menciona que examinar las definiciones de infección no estaba "dentro del mandato del grupo de trabajo", por otra parte, tampoco hay directrices ni límites que nos lleven a sospechar que el paciente está cursando con una infección (Duncan, 2021). Por lo que en la presente investigación se ha tomado el término sepsis antes que el de infección, ya que se escogieron pacientes a los que además de administrárseles antibiótico bajo la sospecha de estar cursando un proceso infeccioso cumplieron criterios para sepsis.

Debido a la manifestación dinámica del volumen plaquetario medio y su aumento ante la presencia de sepsis, este podría ser utilizado como método diagnóstico en pacientes neonatales como ya se demostró mediante un meta – análisis en el cual concluyó que “El vpm parece tener una precisión diagnóstica aceptable en la investigación de la sepsis neonatal” en este se encontró que la sensibilidad y especificidad del vpm en la sepsis neonatal fue de 0,675 (IC del 95%: 0,536-0,790) y 0,733 (IC del 95%: 0,589-0,840), respectivamente, con un punto de corte óptimo de 9,28fL.(Gerasimos, 2022).

También podría ser utilizado como predictor de sepsis pediátrica en el cual se demostró una sensibilidad del 89.06% I.C. 95% (83.26– 94.86) y una especificidad 75.78% I.C. 95% (67.97– 83.59) (MELENDEZ, 2022), es por esta razón que propusimos que también pudiera estar asociado al diagnóstico de sepsis en adultos hospitalizados en el área de cuidados intensivos.

A través de la estadística descriptiva reconocimos a la neumonía asociada a la ventilación mecánica como la infección asociada a los cuidados de la salud más frecuente en la terapia intensiva con un 62,1% de la población este dato se corrobora con los datos previamente presentados por (Vincent, 2020), en su estudio observacional multicéntrico e internacional reflejó un 60.1% de neumonía asociada a los cuidados de la salud en el área de terapia intensiva, así como en los estudios de (Walter, 2018), (Saied, 2020) en los cuales la neumonía asociada a los cuidados de la salud en pacientes críticamente enfermos ventilados y no ventilados prevalece.

En nuestro estudio se identificó que el volumen plaquetario medio de los pacientes al ingreso a la unidad de terapia intensiva fue de 10.18 fl. el cual está en relación con los rangos que se utilizan a nivel nacional e internacional. Este estudio en su análisis bivariado, identificó un cambio porcentual de 0.3 fl en el grupo de variantes fisiológicas y de rangos normales del volumen plaquetario medio, un cambio pequeño pero estadísticamente significativo que nos revela una asociación positiva con la presencia de sepsis en pacientes adultos, son limitados los estudios observacionales que muestran una asociación entre el VPM y la sepsis en adultos, de manera particular uno publicado en el año de 1983, este indica que, posiblemente un aumento en el vpm esté ligado a la presencia de septicemia en un individuo previamente

sano (J VAN DER LELIE, 1983). El resto de los estudios que se refieren al tema evalúan el cambio del vpm en el paciente ya diagnosticado con sepsis, la asociación con mortalidad, predicción de mortalidad, etc. no estudian una asociación previa como en nuestro trabajo.

Por otra parte, el porcentaje de cambio que mostró mayor sensibilidad para asociarse al diagnóstico de sepsis en el grupo de variantes fisiológicas fue de 3.2% y en el grupo de rango normal fue de 2.9%. lo que nos demuestra que en adultos hospitalizados en uci las alteraciones en la producción plaquetaria y sobre todo en el volumen plaquetario medio ocurren desde el momento en el cual empieza la interacción entre los patógenos y las células de defensa, estos cambios tempranos podrían ser medidos y utilizados como métodos diagnósticos.

Desde nuestro conocimiento este es el primer estudio en el cual se estudia la asociación del vpm con el diagnóstico de sepsis, sirviendo de base para futuras investigaciones en las cuales la evaluaremos como método para diagnosticar esta compleja condición, ya sea de manera individual o de manera conjunta incluida en criterios.

Las ventajas que demostró nuestro estudio son: la gran cantidad de pacientes que se incluyeron para demostrar asociación con el diagnóstico de sepsis, el proceso analítico bivariado que se llevó a cabo para demostrar la sensibilidad del cambio, la utilización de un examen paraclínico común como lo es la biometría hemática, parámetro que está disponible en todas las áreas de terapia intensiva, la potencial sencillez del análisis como nueva herramienta de método diagnóstico.

También tiene limitaciones y desventajas como el carácter retrospectivo del estudio lo que reduce la calidad de la evidencia, al haber encontrado un cambio significativo con valores de cambio muy bajos podría fácilmente mal interpretarse con un considerable número de patologías que influyen directamente en el vpm y su cambio positivo, por lo que se tendría que aplicar de manera estricta criterios de inclusión y de exclusión. Además, en investigaciones futuras se necesitará la evaluación de un punto de corte para realizar un diagnóstico.

## 6. CONCLUSIONES

- La edad media de pacientes que ingresaron a terapia intensiva y desarrollaron infección fue de 45 años, con mayor representatividad de hombres sobre mujeres.
- La infección pulmonar, neumonía asociada a la ventilación mecánica, fue la fuente de diagnóstico con mayor prevalencia.
- La etiología bacteriana fue la única causante de sobreinfección en los pacientes que ingresaron a UCI.
- El promedio del volumen plaquetario medio de ingreso a UCI fue de 10.18 fL.
- El cambio porcentual del volumen plaquetario medio desde el ingreso a UCI hasta el momento en el que se inició el tratamiento para sepsis fue de 0,3 fL en ambos grupos de estudio (variantes fisiológicas y rango normal).
- El porcentaje de cambio que mostró mayor sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en el grupo de variantes fisiológicas fue de 3.2 % y en el grupo de rango normal fue de 2.9 %.

## 7. RECOMENDACIONES

- Siempre es recomendable hacer cultivos ante la sospecha de infección y en lo posible previa administración de antibióticos.
- Es imperante indicar de manera clara y resumida en la historia clínica el momento preciso de la sospecha de infección. Asimismo, detallar la toma de cultivos, el inicio de la antibioticoterapia, el instante en que se obtuvieron o no los resultados, cuando se escala o desescala los antibióticos y, finalmente, la vía y días de administración.
- Debe registrarse en las evoluciones de los pacientes si es que hubo o no cura clínica del proceso infeccioso asociado a los cuidados de la salud.
- Es fundamental el constante lavado de manos y el manejo adecuado de secreciones bajo medidas de asepsia y antisepsia.
- Llevar a cabo la normalización de un protocolo para realizar una secuencia rápida de intubación.
- Efectuar la estandarización de protocolos para prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica mediante una lista de comprobación.
- Emplear todos los parámetros disponibles, ya sean clínicos, de laboratorio o imagen, para el diagnóstico correcto de sepsis.
- Se sugiere poner en marcha trabajos prospectivos que estudien el cambio del MPV en los pacientes que desarrollan sepsis en el

transcurso de su hospitalización para constatar los datos recabados en esta investigación.

- Es aconsejable desarrollar estudios prospectivos que comparen el cambio en el MPV en pacientes que cursaron y no cursaron un cuadro de sepsis durante su hospitalización.
- Finalmente, es importante plantear un modelo de investigación en el que sea posible utilizar al MPV como método diagnóstico de sepsis.

## 8. REFERENCIAS

- Asensio, M., Hernández, M., Yus, S. y Minvielle, A. (2018). Infecciones en el paciente crítico. *Medicine*, 12(52), 3085–3096. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.014>
- Azab, B., Torbey, E., Singh, J., Akerman, M., Khoueiry, G., McGinn, J., Widmann, W. y Lafferty, J. (2011). Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*, 22(8), 557–566. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.584086>
- Bloch, N., Rüfenacht, S., Ludwinek, M., Frick, W., Kleger, G., Schneider, F., Albrich, W., Flury, D., Kuster, S., Schlegel, M. y Kohler, P. (2023). Healthcare-associated infections in intensive care unit patients with and without COVID-19: a single center prospective surveillance study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, (147). <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01353-6>
- Budak, Y., Polat, M. y Huysal, K. (2016). The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia Medica*, 26(2). <https://doi.org/10.11613/BM.2016.020>
- Canales, O. (2022). COVID-19: *valor pronóstico del volumen plaquetar medio en el paciente crítico* [Tesis de pregrado, Universidad Católica de Valencia]. <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/2585/COVID-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Carrillo, R. y Pérez, A. (2013). *Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía: conceptos actuales*. *Cirujano General*, 35(1), 49–55. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-00992013000100009&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-00992013000100009&script=sci_abstract)
- Carrillo, R., Carrillo, D, Carrillo, C. y Carrillo, L. (2013). Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Revista de Investigación Médica Sur México*, 20(1), 17–20. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms131d.pdf>
- Castilho, F., Ribeiro, A., Nobre, V., Barros, G. y de Sousa, M. (2018). Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PLoS ONE*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203487>
- Duncan, C., Youngstein, T., Kirrane, M. y Lonsdale, D. (2021). Diagnostic Challenges in Sepsis. *Current Infectious Disease Reports*, 23(12). <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00765-y>

- Efrén, M. (2021). *Volumen medio plaquetario un predictor temprano de mortalidad en pacientes con sepsis en el servicio de urgencias del Hospital General Regional No. 1 IMSS Querétaro* [Tesis de pregrado, Universidad Autónoma de Querétaro]. <https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/3370/1/R1006411.pdf>
- Estrada, E., Santillán, D. y Merinos, G. (2019). Volumen plaquetario medio como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en urgencias. *Revista de Educación e Investigación en Emergencia*, 1(2), 47–53. [https://web.archive.org/web/20200507152055id\\_/http://www.medicina deemergencias.com/files/reie\\_2\\_2019\\_047-053.pdf](https://web.archive.org/web/20200507152055id_/http://www.medicina deemergencias.com/files/reie_2_2019_047-053.pdf)
- Guo, L. y Rondina, M. (2019). The era of thromboinflammation: platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02204>
- Gutiérrez, A., Gutiérrez, Y. y Carrillo, R. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina Interna de México*, 29(3), 307–310. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41860>
- Heffernan, A. y Denny, K. (2021). Host diagnostic biomarkers of infection in the ICU: Where are we and where are we going?. *Current Infectious Disease Reports*, 23(4). <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00747-0>
- Jain, S., Sinha, S., Sharma, S., Samantaray, J., Aggrawal, P., Vikram, N., Biswas, A., Sood, S., Goel, M., Das, M., Vishnubhatla, S. y Khan, N. (2014). Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Research Notes*, 7. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-458>
- Kim, C., Kim, S., Lee, M., Kwon, Y., Kim, Y., Park, K., Ryu, H., Park, J., Han, S., Yoo, T., Kang, S. y Oh, H. (2015a). An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS ONE*, 10(3), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119437>
- Kim, M., Ahn, J., Song, J., Choi, H., Ann, H., Kim, J., Kim, J., Jeon, Y., Kim, S., Jeong, S., Ku, N., Han, S., Song, Y., Choi, J., Kim, Y. y Kim, J. (2015b). The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132109>
- Klein, P., Cremer, O., van Vught, L., Ong, D., Frencken, J., Schultz, M., Bonten, M. y van der Poll, T. (2015). Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Critical Care*, (319). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1035-1>

- Levy, M., Fink, M., Marshall, J., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S., Vincent, J., Ramsay, G. y SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Lopansri, B., Miller, R., Burke, J., Levy, M., Opal, S., Rothman, R., D'Alessio, F., Sidhaye, V., Balk, R., Greenberg, J., Yoder, M., Patel, G., Gilbert, E., Afshar, M., Parada, J., Martin, G., Esper, A., Kempker, J., Narasimhan, M., Tsegaye, A., ... Brandon, R. (2019). Physician agreement on the diagnosis of sepsis in the intensive care unit: estimation of concordance and analysis of underlying factors in a multicenter cohort. *Journal of Intensive Care*, 7. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0368-2>
- Martín-Ramírez, J., Domínguez-Borgua, A. y Vázquez-Flores, A. (2014). Sepsis. *Medicina Interna de México*, (30), 159–175. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim142g.pdf>
- Martínez, D., Beltrán, A., Beloqui, O. y Huerta, A. (2016). El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*, 36(4), 333–464. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
- Melendez, P. (2022). *Volumen medio plaquetario como marcador predictor de sepsis pediátrica* [Tesis de pregrado, Universidad Privada Antenor Orrego]. [https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/8793/REP\\_PSISCILLA.MELENDEZ\\_VOLUMEN.MEDIO.PLAQUETARIO.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/8793/REP_PSISCILLA.MELENDEZ_VOLUMEN.MEDIO.PLAQUETARIO.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Milas, G., Karageorgiou, V. y Bellos, I. (2022). Mean platelet volume and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(25), 5324–5336. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1879039>
- Ministerio de Salud Pública [MSP]. (2018). *Subsistema de vigilancia epidemiológica para las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS)*. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/10/Gaceta-IAAS-2018-CORRECCIONES-SNVSPv2.pdf>
- Moreno, C., Montoya, J., Jaegler, A. y Gondran, N. (2019). Sustainability metrics for real case applications of the supply chain network design problem: a systematic literature review *Journal of Cleaner Production*, 231, 600–618. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.05.278>
- Oh, G., Chung, S., Park, Y., Hong, J., Lee, H., Chung, H., You, J., Park, J. y Park, I. (2017). Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*, 47(3), 323–330. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000718>

- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (3 de mayo de 2024). *Sepsis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (6 de mayo de 2022). *La OMS publica el primer informe mundial sobre prevención y control de infecciones (PCI)*. <https://www.who.int/es/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control>
- Parra, L. y Vásquez, M. (2022). Antibiotic decision-making in the ICU. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 43(1), 141–149. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741014>
- Peri, A., Stewart, A., Hume, A., Irwin, A. y Harris, P. (2021). New microbiological techniques for the diagnosis of bacterial infections and sepsis in ICU including point of care. *Current Infectious Disease Reports*, 23(12). <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00755-0>
- Perlo, M. (2022). *Valor del Volumen Plaquetario Medio (VPM), Ratio Plaquetario Medio (RPM) y su variabilidad como predictores de shock séptico en pacientes con bacteriemia* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional del Rosario]. <https://rephip.unr.edu.ar/server/api/core/bitstreams/9eef2c0c-d28c-45db-82aa-f476ac674a0e/content>
- Powers, M., Becker, R., Sailer, A. Turner, J. y Bubeck, J. (2015). Synergistic action of staphylococcus aureus  $\alpha$ -toxin on platelets and myeloid lineage cells contributes to lethal sepsis. *Cell host microbe*, 17(6). <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.011>
- Puello, A. y Cataño, A. (2021). Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana. *Revista chilena de infectología*, 38, 169–177. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200169>
- Rhee, C. y Klompas, M. (2017). New sepsis and septic shock definitions: clinical implications and controversies. *Infectious disease clinics of North America*, 31(3), 397–413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.001>
- Rhodes, A., Evans, L., Alhazzani, W., Levy, M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J., Sprung, C., Nunnally, M., Rochweg, B., Rubenfeld, G., Angus, D., Annane, D., Beale, R., Bellingham, G., Bernard, G., Chiche, J., Coopersmith, C., De Backer, D.,...Dellinger, R. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- Saied, W., Martin-Loeches, I. y Timsit, J. F. (2020). What is new in non-ventilated ICU-acquired pneumonia?. *Intensive Care Medicine*, 46(3), 488–491. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05859-9>

- Sánchez, A., Navarrajo, J., Delgado, L., Torres, Ó., Franco, J., Aguirre, J., Camarena, G., Monares, E. y Torres, A. (2016). Utilidad del volumen plaquetario medio para descartar sepsis. *Medicina crítica*, 30, 87–94. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-89092016000200087](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092016000200087)
- Sánchez, V, Milla, S., Monzón, E., Nima, J., Niquin, R., Nolly, A., Otiniano, L. y Huamán, M. (2022). Validez diagnóstica del volumen plaquetario medio en sepsis neonatal: una revisión sistemática. *Revista Médica de Trujillo*, 17(4). <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/5003/5250>
- Shannon, O. (2021). The role of platelets in sepsis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 5(1), 27–37. <https://doi.org/10.1002/rth2.12465>
- Shen, Y., Huang, X. y Zhang, W. (2019). Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-a retrospective study. *BMJ Open*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022896>
- Singer, M. (2016). The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Medicine*, 42, 2027–2029. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4600-4>
- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva [SATI]. (2015). *Infectología crítica*. Panamericana.
- Stevens, J., Kachniarz, B., Wright, S., Gillis, J., Talmor, D., Clardy, P. y Howell, M. (2014). When policy gets it right: variability in U.S. Hospitals' diagnosis of ventilator-associated pneumonia\*. *Critical Care Medicine*, 42(3), 497–503. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66903>
- Tajarernmuang, P., Phrommintikul, A., Limsukon, A., Pothirat, C. y Chittawatanarat, K. (2016). The role of mean platelet volume as a predictor of mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Research and Practice*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4370834>
- Thomas-Rueddel, D., Poidinger, B., Weiss, M., Bach, F., Dey, K., Häberle, H., Kaisers, U., Rüdgel, H., Schädler, D., Scheer, C., Schreiber, T., Schürholz, T., Simon, P., Sommerer, A., Schwarzkopf, D., Weyland, A., Wöbker, G., Reinhart, K., Bloos, F. y Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics Study Group. (2015). Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*, 30(2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.10.027>

- Van der Lelie, J. y Von dem Borne, A. (1983). Increased mean platelet volume in septicaemia. *Journal of Clinical Pathology*, 36(6), 693–696. <https://doi.org/10.1136/jcp.36.6.693>
- Vélez, J., Velarde, C., Irigoyen, E., Vélez, P., Cifuentes, P., Vélez, J., Albitres, L. y Barboza, J. (2020). Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*, 24(3), 162–168. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.861>
- Vincent, J., Sakr, Y., Singer, M., Martin-Loeches, I., Machado, F., Marshall, J., Finfer, S., Pelosi, P., Brazzi, L., Aditjaningsih, D., Timsit, J., Du, B., Wittebole, X., Máca, J., Kannan, S., Gorordo-Delsol, L., De Waele, J., Mehta, Y., Bonten, M., Khanna, A., ... EPIC III Investigators (2020). Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*, 323(15), 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
- Walter, J., Haller, S., Quinten, C., Kärki, T., Zacher, B., Eckmanns, T., Abu, M., Plachouras, D., Kinross, P., Suetens, C. y ECDC PPS study group (2018). Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveillance*, 23(32), <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843>